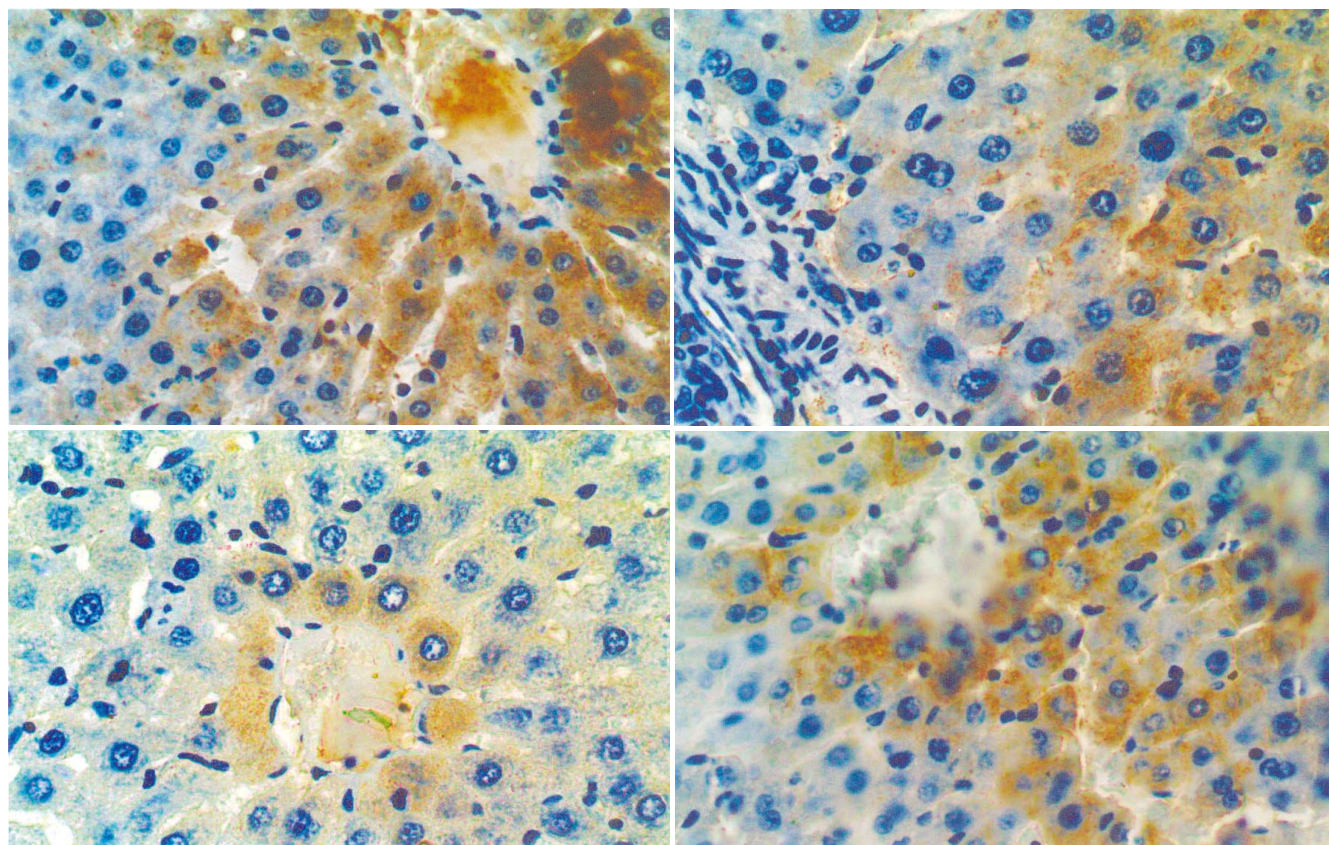


世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2005 年 10 月 15 日 第 13 卷 第 19 期 (Volume 13 Number 19)



19/2005

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,
2003年百种中国杰出学术期刊,

《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.

世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,
俄罗斯《文摘杂志》收录.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

目次

2005年10月15日

第13卷

第19期

(总第147期)

述

评

- 2289 胃癌表遗传学的研究进展 滕玥, 戴冬秋
2294 胃肠癌术后应用抗生素致伪膜性肠炎 马振海, 戴冬秋, 徐惠绵

基础 研究

- 2297 谷氨酰胺对大鼠肝脏缺血再灌注损伤时肝组织谷胱甘肽含量和Bcl-2、Bax蛋白表达的影响
贾昌俊, 戴朝六, 张旭, 徐锋, 崔凯, 许永庆
2302 生存素siRNA表达质粒对MGC-803细胞增殖的影响
赵伟红, 郭俊明, 肖丙秀, 管忠, 肖东升
2306 人F3-GRIM19基因的克隆与表达 孙厚良, 刘洋, 李甲初, 曾昭淳
2310 解偶联蛋白-2在大鼠非酒精性脂肪肝中的表达
顾小红, 张云东, 冯爱娟
2314 COX-2在Barrett食管和食管腺癌中的表达及意义
刘心娟, 王邦茂, 阎雪燕, 刘文天, 吕宗舜, 张洁
2318 奥曲肽联合汉防己甲素对人胃癌细胞增殖的影响
王龙, 朱金水, 陈维雄, 朱励, 达伟, 王秀玲
2323 EB潜伏膜蛋白表达与肠上皮化生胃黏膜幽门螺杆菌感染的相关性
刘东屏, 于继红, 李茵茵, 王炳元
2327 瘦素及硬脂酰CoA去饱和酶-1在高脂饮食大鼠非酒精性脂肪肝发病中的作用
陆元善, 范建高, 方继伟, 丁晓东, 杨兆瑞
2332 从肠肌间神经丛抑制性神经递质的改变探讨IBS不同亚型的发病机制
徐俊荣, 罗金燕, 尚磊, 孔武明

临 床 研究

- 2339 便秘型肠易激综合征结肠黏膜组织蛋白质组双向凝胶电泳分析
彭丽华, 杨云生, 孙刚, 王巍峰
2343 生理盐水冲洗提高多层CT门脉造影图像质量的临床研究 肖亮, 徐克

文 献 综 述

- 2349 与胃癌相关的DNA甲基化研究进展 张晔, 袁媛
2355 胃肠黏膜抗损伤和修复新进展 王玮, 孙梅
2360 钙和维生素D预防结直肠癌的机制及其临床应用 陆嵘, 房静远
2364 重症急性胰腺炎并发肾损害的发病机制 张喜平, 王蕾

研究 快报

- 2371 应用抑制性消减杂交技术克隆乙型肝炎病毒DNA PTP1的反式调节基因
高学松, 成军, 甄真, 郭江, 张黎颖, 陶明亮
2375 活血健脾补肾法对结肠炎小鼠结肠组织TNF- α 及其mRNA表达的影响
张永锋, 陈如山, 吴正治, 李明, 陈曼茵
2378 蜜调通关散及其拆方对家兔肠道作用机制 梁劲军, 黄阳勇, 庆方
2381 复方甘草甜素下调细胞周期素依赖性激酶1启动子表达
王志凌, 成军, 张连峰, 邵凤娟, 刘蔚, 刘妍, 陶明亮

临 床 经 验

- 2386 内镜下双重色素法联合超声内镜对食管早期癌及癌前病变的诊断价值
刘一品, 黄留业, 李延青
2389 中医药对乙型肝炎患者肝癌前期状态的干预17例
屠红, 张菁, 成伟中, 韩镭, 陆敏, 曹宏伟, 陈复华, 耿沁
2392 奥沙拉秦钠对溃疡性结肠炎一氧化氮合酶表达的影响 郝俊鸣, 江学良, 佟艳铭
2395 应用SELDI-TOF-MS技术建立直肠癌筛选血清蛋白质指纹图谱模型
闫志勇, 钱冬萌, 丁守怡, 宋旭霞, 王斌
2398 消化道肿瘤CT动脉造影分析83例 朱晓玲, 冯妹婷
2401 脐血与新鲜冰冻血浆治疗慢性重型肝炎的疗效比较
卢家桀, 唐红, 王晓辉, 刘真真, 叶慧

致 谢	2404 致谢世界华人消化杂志编委
消 息	2293 欢迎订阅2006年《世界华人消化杂志》 2301 第11届全国中西医结合结直肠肛门病学术会议征文通知 2309 2006年世界华人消化杂志由半月刊改为旬刊出版发行 2317 第一届全国临床营养支持学术会议通知 2326 2006年即将召开的国际会议 2331 消化道肿瘤外科治疗2006高级论坛征文通知 2338 《世界华人消化杂志》欢迎投稿 2348 WJG和世界华人消化杂志全文网站免费开通 2363 首届北京地坛感染病学术会议 2385 2006年第5届全国肝脏疾病学术研讨会议征文通知
封面故事	贾昌俊, 戴朝六, 张旭, 徐锋, 崔凯, 许永庆. 谷氨酰胺对大鼠肝脏缺血再灌注损伤时肝组织谷胱甘肽含量和 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2005;13(19):2297-2301 http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2297.asp
国际会议	13th United European Gastroenterology Week, UEGW October 15-20, 2005 American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting October 28-November 2, 2005 ISGCON 2005 November 11-15, 2005 isgcon2005@yahoo.co.in isgcon2005.com Advanced Capsule Endoscopy Users Course November 18-19, 2005 www.asge.org/education II Latvian Gastroenterology Congress November 29, 2005 gec@stradini.lv www.gastroenterologs.lv 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases December 1-3, 2005 c.chase@imedex.com www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus February 22-25, 2006 isde@sapmea.asn.au www.isde.net

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(半月刊)

创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2005-10-15
原刊名 新消化病学杂志

名 誉 总 编 辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生
编 辑 部 主 任 张海宁 中文 编 辑 潘伯荣 张海宁
英 文 编 辑 张海宁 排 版 校 对 张敏 张勇 李琪

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街77号
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市2345信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>
电话: 010-85381901
传真: 010-85381893
印刷 北京科信印刷厂
发行 国内: 北京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京市399信箱)
订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市2345信箱)
电话: 010-85381901
传真: 010-85381893

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

2005年版权归世界胃肠病学杂志社所有

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价
每期24.00元 全年576.00元

广告经营许可证
1401004000050

www.wjgnet.com

World Chinese Journal of Digestology

October 2005 Contents in Brief Volume 13 Number 19

EDITORIAL

Advancement in research of gastric cancer epigenetics

Teng Y, Dai DQ 2289

Pseudomembrane colitis induced by usage of antibiotic after gastric intestinal cancer operation

Ma ZH, Dai DQ, Xu HM 2294

BASIC RESEARCH

Effects of glutamine on glutathione content and expression of Bcl-2 and Bax protein during hepatic ischemia and reperfusion injury in rats

Jia CJ, Dai CL, Zhang X, Xu F, Cui K, XU YQ 2297

Effects of survivin siRNA expression plasmid on proliferation of MGC-803 cells

Zhao WH, Guo JM, XIAO BX, Guan Z, Xiao DS 2302

Cloning and expression of human F3-GRIM19 gene

Sun HL, Liu Y, Li JC, Zeng ZC 2306

Expression of uncoupling protein 2 in nonalcoholic fatty liver of rats

Gu XH, Zhang YD, Feng AJ 2310

Expression of COX-2 in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma and its significance

Liu XJ, Wang BM, Yan XY, Liu WT, LV ZS, Zhang J 2314

Inhibitory effects of tetrandrine combined with octreotide on proliferation of gastric cancer cell lines cultured *in vitro*

Wang L, Zhu JS, Chen WX, Zhu L, Da W, Wang XL 2318

Relationship between expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein and *H pylori* infection in gastric mucosa with intestinal metaplasia

Liu DP, Yu JH, Li YY, Wang BY 2323

Roles of leptin and stearyl-CoA desaturase-1 in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease induced by a fat-rich diet

Lu YS, Fan JG, Fang JW, Ding XD, Yang ZR 2327

Role of inhibitory neurotransmitter of myoenteric plexus in carcinogenesis of irritable bowel syndrome with different subtypes

Xu JR, Luo JY, Shang L, Kong WM 2332

CLINICAL RESEARCH

Proteomic analysis of colonic mucosa by two-dimensional gel electrophoresis in constipation-predominant irritable bowel syndrome

Peng LH, Yang YS, Sun G, Wang WF 2339

Clinical application of normal saline flush in multi-detector CT photography on portal vein

Xiao L, Xu K 2343

REVIEW

Advancement in research of gastric cancer related DNA methylation

Zhang Y, Yuan Y 2349

New advancement in rehabilitation and anti-damage of gastric intestinal mucosa

Wang W, Sun M 2355

Mechanism and clinical usage of calcium and vitamin D in prevention of rectal cancer

Lu R, Fang JY 2360

Mechanism of severe acute pancreatitis combined with renal damage

Zhang XP, Wang L 2364

BRIEF REPORT

Cloning of hepatitis B virus DNA PTP1 transactivating genes by suppression subtractive hybridization technique

Gao XS, Cheng J, Zhen Z, Guo J, Zhang LY, Tao ML 2371

Effects of *Huoxue*, *Jianpi* and *Bushen* recipe on expression of TNF- α and its mRNA in mice with colitis

Zhang YF, Chen RS, Wu ZZ, Li M, Chen MY 2375

Effects of *Mitiao Tongguansan* decoction and its different ingredients on function of intestinal tract in rabbits

Liang JJ, Huang YY, Qing F 2378

Down-regulatory effects of glycyrrhizin on expression of cyclin-dependent kinase 1 gene promoter

Wang ZL, Cheng J, Zhang LF, Shao FJ, Liu W, Liu Yan, Tao ML 2381

CLINICAL PRACTICE

Evaluation of double staining combined with endosonography in detection of early esophageal cancer and precancerous lesions

Liu YP, Huang LY, Li YQ 2386

Traditional Chinese Medicine intervention for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: an analysis of 17 cases

Tu H, Zhang J, Cheng WZ, Han L, Lu M, Cao HW, Chen FH, Geng Q 2389

Effects of olsalazine sodium on expression of nitric oxide synthase in patients with ulcerative colitis: an analysis of 36 cases

Hao JM, Jiang XL, Tong YM 2392

Establishment of serum protein pattern model for screening rectal carcinoma by SELDI-TOF-MS

Yan ZY, Qian DM, Ding SY, Song XX, Wang B 2395

Analysis of artery computed tomography angiography for digestive tumor in 83 cases

Zhu XL, Feng ST 2398

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica and Abstract Journals

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

World Chinese Journal of Digestology Monthly
Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 15, 2005

Honorary-Editor-in-Chief

Bo-Rong Pan

President and Editor-in-Chief

Lian-Sheng Ma

Edited by Editorial Board of

World Chinese Journal of Digestology
PO Box 2345, Beijing 100023, China

Published by The WJG Press

PO Box 2345, Beijing 100023, China

Overseas Distributor

China International Book Trading Corporation
PO Box 399, Beijing 100044, China

Code No.M4481

Mail-Order Circulation Section, The WJG Press
PO Box 2345, Beijing 100023, China

Telephone: +86-10-85381901

Fax: +86-10-85381893

Email: wjcd @ wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R

Copyright © 2005 by The WJG Press

钙和维生素 D 预防结直肠癌的机制及其临床应用

陆 嵘, 房静远

陆嵘, 房静远, 上海第二医科大学附属仁济医院 上海市消化疾病研究所 上海市 200001
通讯作者: 房静远, 200001, 上海市山东中路145号, 上海第二医科大学附属仁济医院消化疾病研究所. jingyuanfang@yahoo.com
电话: 021-62360930
收稿日期: 2005-08-29 接受日期: 2005-09-06

摘要

在我国随着工业化城市化的进程, 人民生活水平逐步提高, 结直肠癌的发生率也呈现升高趋势. 目前已经明确饮食因素是影响结直肠癌发生的重要环境因素之一. 近年来的研究发现增加饮食中钙和维生素D的含量有助于预防结直肠癌的发生, 并已作为预防药物用于临床试验. 我们就钙剂、维生素D在预防结直肠癌发生发展中的作用机制及其临床应用作一综述.

关键词: 钙; 维生素D; 预防; 组蛋白修饰; 结直肠癌

陆嵘, 房静远. 钙和维生素D预防结直肠癌的机制及其临床应用. 世界华人消化杂志 2005;13(19):2360-2363
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2360.asp>

0 引言

结直肠癌是常见的消化系肿瘤, 且发病率和死亡率有逐年升高的趋势. 如何预防结直肠癌的发生已经引起研究者的普遍重视^[1]. 许多药物证实对预防结直肠癌有效, 如阿司匹林和舒林酸等非甾体抗炎药(NSAIDs)类药物、选择性环氧合酶2(COX2)抑制剂、叶酸、熊去氧胆酸、表皮生长因子受体阻断剂和DNA甲基化酶抑制剂等^[2-7]. 近年来的研究显示补充钙剂除了能防止骨质疏松等疾病外, 还可有效预防结直肠癌的发生, 并已作为结直肠癌的预防剂进入了III期临床试验^[8]. 此外发现维生素D在钙剂预防结直肠癌的过程中具有协同效应^[9].

1 流行病学研究

许多流行病学资料显示补充钙剂和维生素D可以显著降低结直肠癌的发病率^[10-12]. Wu *et al*^[13]对87 998名妇女和47 344名男性进行10-16 a的随访, 不同性别组中发生结直肠癌分别为626例和399例. 分析研究对象的钙摄入量, 结果发现每天通过饮食摄取钙超过700 mg者患结直肠癌的可能性比每天钙摄入量不足500 mg者降低42%. 由于补充钙剂只有在血清25-OH-D₃水平较高的患者中才能有效降低结直肠癌的发生, 因此维生素D与钙剂在预防肿瘤发生的过程中具有协同效应^[8]. Mokady

et al^[14]研究发现维生素D能显著降低二甲基苄肼(DMH)对结直肠肿瘤的诱发率. 钙与维生素D预防结直肠癌对不同人群的效果不同, 流行病学研究数据显示主要与性别、脂肪摄入量 and 是否使用NSAIDs类药物等因素有关. Slattery *et al*^[15]比较结直肠癌患者和健康人群的钙和维生素D摄入量的情况, 发现提高钙和维生素D摄入量可以明显降低女性结直肠癌的发生率(*OR*分别为0.39和0.52), 而对男性的影响较小. Feskanich *et al*^[16]认为血清维生素D水平和结直肠癌的发生率有关, 尤其在60岁以上的老年患者中更明显. 另外发现钙和维生素D对降低远端结直肠癌的作用较明显, 而对近端结肠癌的影响相对较小^[16,17]. 也有些学者认为补充钙剂和维生素D对预防结直肠癌的作用有限. 例如Hofstad *et al*^[18]的研究发现钙剂不能干预结直肠小腺瘤的生长, Albanes *et al*^[19]的结果显示补充维生素D能使结直肠腺瘤的发生率降低2%, 而结直肠癌的发生率却提高了5%, 与安慰剂组相比无统计学差异.

2 钙的作用机制

钙和维生素D都具有降低结直肠癌发生率的作用, 然而它们的作用机制不尽相同. 钙预防结直肠癌主要是通过结合肠腔内次级胆酸和脂肪酸以及抑制肠上皮细胞增殖等. 高脂肪低纤维饮食是引起结直肠癌发生的重要环境因素之一, 结直肠癌的发病率随着动物性脂肪摄入量的增加而呈上升趋势^[20]. 摄入过多的脂肪不能被小肠完全吸收, 剩余的脂肪酸进入结肠, 肠腔内的长链脂肪酸和次级胆酸(主要是石胆酸)干扰肠上皮的完整性, 导致上皮组织损伤以及细胞的过度增殖, 继而诱导结直肠癌的发生^[21]. 由于钙对脂类具有高度亲和力, 可以结合肠道中的长链脂肪酸和次级胆酸, 减少脂质对细胞的损伤, 抑制肠上皮细胞突变, 因此具有拮抗高脂饮食对结直肠癌的促进作用^[22].

此外钙也可以干预细胞增殖分化、凋亡、血管形成和调控细胞周期来影响结直肠癌的发展进程. 细胞外钙浓度增加以及钙受体活化使细胞内钙水平升高, 引起一系列与肠道细胞生长和分化相关的反应^[23,24]. 例如正常肠上皮细胞表达各种PKC家族蛋白, 尤其在分化时表达水平更高. 钙具有调节PKC活性, 稳定细胞膜, 减少K-ras突变的作用, 因此能直接抑制结直肠上皮细胞增殖.

Lamprecht *et al*^[25]指出结肠隐窝表面与细胞内维持正常的钙离子梯度对于结肠细胞的终末分化和凋亡起着

重要的调节作用. 这种钙离子梯度也与维生素D水平有关, 而在结肠肿瘤发生过程中, 钙离子梯度则被破坏. 钙对结直肠癌的化学预防作用依赖于肿瘤的不同发展时期和不同的细胞类型. Sheinin *et al*^[26]研究发现细胞外钙浓度升高对分化程度高的结肠癌细胞有抑制作用, 但是对低分化的癌细胞则影响很小. 我们认为钙离子受体只能在分化较好的结肠癌细胞中表达, 而分化差的癌细胞钙离子受体的表达降低, 因此提高钙浓度对这些低分化细胞无效.

凋亡减少是结直肠癌早期的重要特征, 而钙可以促进细胞凋亡. Penman *et al*^[27]发现把小鼠饲料中的钙含量增加1倍, 可以显著促进远端结肠上皮细胞的凋亡. 而在人的结直肠腺瘤和癌细胞中, 钙与凋亡呈现剂量依赖的关系^[28]. Miller *et al*^[29]对498例患者进行肠镜活检来分析肠上皮凋亡与钙摄入量的关系, 并检测其中280例患者的血清维生素D水平, 结果发现补充钙剂可以使肠上皮细胞凋亡增加3.4倍, 因此诱导凋亡是钙剂干预结直肠癌进程的重要机制之一.

3 维生素D的作用机制

最初发现结直肠癌与维生素D的关系是在一项对美国白人的研究中发现日光照射率较高的结直肠癌患者的死亡率要明显低于阳光照射频率较低者. 维生素D预防结直肠癌的机制可能与其调节钙代谢和调控基因表达有关^[30]. 维生素D可以通过诱导E-钙黏蛋白, 抑制 β -连环蛋白以及抗细胞增殖的作用来预防结直肠癌的发生^[31-33].

几乎所有的结直肠癌中都存在 β -连环蛋白信号转导途径的异常. Palmer *et al*^[34]发现维生素D的活性形式1, 25-(OH)₂-D₃可以通过诱导E-钙黏蛋白和调节 β -连环蛋白TCF-4靶基因来抑制 β -连环蛋白信号途径, 并促进结直肠癌细胞的分化. 1, 25-(OH)₂-D₃具有直接对抗增殖的特性, 在体外可以抑制多种肿瘤的生长, 如结肠癌、乳腺癌、前列腺癌等^[35]. 维生素D可直接或间接调节某些细胞增殖和分化相关的癌基因或抑癌基因, 如p27/Kip1、c-myc、c-fos、c-jun、TGF- β 、TNF- α 等^[36,37]. 研究表明维生素D的抗增殖效应与细胞外钙浓度有关, 并可被钙离子拮抗剂阻断^[38]. TGF- β 1能够抑制正常的肠上皮细胞生长, 而多数结直肠癌细胞系却能拮抗TGF- β 1的抗增殖作用. Chen *et al*^[39]用1, 25-(OH)₂-D₃处理Caco-2和SW480结肠癌细胞, 能使这两种细胞恢复对TGF- β 1的敏感性, 并且1, 25-(OH)₂-D₃通过增加IGF-II受体的表达使TGF- β 1的活性提高4倍, 肿瘤细胞的生长明显受到抑制.

此外维生素D还具有抗有丝分裂的作用, 维生素D可以介导细胞p21/Waf1和p27/Kip1表达水平上调, 抑制cyclin-CDK复合物的活性, 促进Rb蛋白去磷酸化, 并使E2F转录活性降低, 从而使肿瘤细胞停滞于G0/G1期, 阻止其进入S期^[40]. 除了抑制肿瘤的生长和发展, 1, 25-(OH)₂-D₃

可以对包括结直肠癌在内的多种细胞, 通过诱导凋亡产生抗肿瘤的作用. 维生素D促进凋亡的作用与其能够上调BAK蛋白有关^[41].

维生素D抑制结直肠癌的发生是以维生素D受体为中介的, 正常人的肠上皮和结直肠癌细胞株中均发现存在维生素D受体, 且分化越好的结直肠肿瘤的维生素D受体表达越高. 进一步研究发现1, 25-(OH)₂-D₃在表达维生素D受体的SW480-ADH细胞中具有促进分化的作用, 而对缺乏维生素D受体的SW480-R和SW620细胞无效. 对手术标本的研究显示肿瘤组织维生素D受体的表达显著低于癌周正常黏膜, 故有学者提出维生素D受体可作为结直肠癌分化程度的标志. 此外维生素D受体也是次级胆酸-石胆酸的受体, 该受体对石胆酸及其代谢产物具有高度亲和力. 通过结合维生素D受体, 石胆酸和维生素D都能激活CYP3A的表达, CYP3A是细胞色素P450酶系的成员, 可以降解石胆酸在肝脏和肠道内的毒性作用. 这可以解释维生素D受体活化后可以保护高脂肪饮食对肠道的损害作用, 而这种保护作用有赖于维生素D的存在^[42].

4 钙和维生素D的临床应用

70-90%的结直肠癌是由结直肠腺瘤发展而来, 摘除腺瘤以后仍会有将近40-50%的复发率, 而补充钙剂可以减少腺瘤的复发, 这对于预防结直肠癌来说十分重要^[43]. 多项研究显示每日补充700 mg以上的钙剂就可有效预防结直肠腺瘤的复发. 在一项多中心随机双盲研究中, 930例结肠腺瘤患者随机分为钙摄入组(1 200 mg/d)和安慰剂组, 经过1-4 a的随访后进行肠镜检查, 结果显示补充钙剂至少可以降低15%的腺瘤复发率, 并使腺瘤数目降低24%. 研究者同时发现补充钙剂预防结肠腺瘤复发多出现在25-OH-D₃水平高于中位数[75.6 nmol/L (29.1 μ g/L)]的人群中; 而对于25-OH-D₃水平低于中位数者, 钙剂对预防腺瘤复发的效果不大. 这提示钙剂预防结直肠癌的发生与患者的维生素D状态有关^[8].

Chia *et al*^[17]认为虽然通过增加钙摄取量能降低患结直肠癌的风险, 但这种方式存在着"上限", 也就是说当钙摄入量达到每天700 mg后, 服用更多的钙剂并不能进一步降低结直肠癌发生的可能性. 作者提出男性、吸烟者、维生素D摄入量较低者更应该补充钙剂. 对于维生素D摄入量的普遍观点是50岁以下每天200 IU (5 μ g), 51至70岁者每天400 IU (10 μ g), 超过70岁每天600 IU (15 μ g), 每日补充量的上限是2 000 IU (50 μ g).

此外必须考虑影响钙剂和维生素D在体内发挥生物活性的诸多因素, 例如维生素D促进钙的吸收利用, 而磷的水平升高可影响钙的生物利用率. 日光照射是影响维生素D代谢的重要因素, 因此不同的居住纬度、季节和生活习惯都可以改变维生素D摄入量的标准. 老年人由于皮肤产生维生素D能力比年轻人低4倍, 且肠道吸

收维生素D的能力下降,所以老年人更需要补充维生素D^[44]。肥胖者维生素D的生物利用率降低,也需要更多的补充维生素D^[45]。如果钙和维生素D摄入量较高时,可导致大量的钙经肠丢失和尿钙浓度过高,使肾结石的发病率增加;另一方面长期使用维生素D的毒性也值得注意^[46]。一些正在进行中的大规模临床干预试验有助于对单独或联合应用钙剂和维生素D的长期使用的安全性和疗效作出进一步的评价^[47]。

5 参考文献

- 1 Serrano D, Lazzaroni M, Decensi A. Chemoprevention of colorectal cancer: an update. *Tech Coloproctol* 2004; 8: s248-s252
- 2 Drevs J, Hofmann I, Hugenschmidt H, Wittig C, Madjar H, Muller M, Wood J, Martiny-Baron G, Unger C, Marne D. Effects of PTK787/ZK 222584, a specific inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, on primary tumor, metastasis, vessel density, and blood flow in a murine renal cell carcinoma model. *Cancer Res* 2000; 60: 4819-4824
- 3 Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889-893
- 4 Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 879-880
- 5 Pufulete M, Al-Ghnam R, Khushal A, Appleby P, Harris N, Gout S, Emery PW, Sanders TA. Effect of folic acid supplementation on genomic DNA methylation in patients with colorectal adenoma. *Gut* 2005; 54: 648-653
- 6 Tao L, Wang W, Kramer PM, Lubet RA, Steele VE, Pereira MA. Modulation of DNA hypomethylation as a surrogate endpoint biomarker for chemoprevention of colon cancer. *Mol Carcinog* 2004; 39: 79-84
- 7 Rodriguez-Moranta F, Castells A. Mechanisms of colon cancer prevention with and beyond COX-2 inhibition. *Curr Top Med Chem* 2005; 5: 505-516
- 8 Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML, Church TR, Heber D. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1765-1771
- 9 Baron JA, Cole BF, Mott L, Haile R, Grau M, Church TR, Beck GJ, Greenberg ER. Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene on colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 717-722
- 10 Peters U, Chatterjee N, McGlynn KA, Schoen RE, Church TR, Bresalier RS, Gaudet MM, Flood A, Schatzkin A, Hayes RB. Calcium intake and colorectal adenoma in a US colorectal cancer early detection program. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1358-1365
- 11 Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Miller AB, Pietinen P, Potter JD, Rohan TE, Terry P, Toniolo P, Virtanen MJ, Willett WC, Wolk A, Wu K, Yaun SS, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1015-1022
- 12 Satia-Abouta J, Galanko JA, Martin CF, Potter JD, Ammerman A, Sandler RS. Associations of micronutrients with colon cancer risk in African Americans and whites: results from the North Carolina Colon Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 747-754
- 13 Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci EL. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 437-446
- 14 Mokady E, Schwartz B, Shany S, Lamprecht SA. A protective role of dietary vitamin D3 in rat colon carcinogenesis. *Nutr Cancer* 2000; 38: 65-73
- 15 Slattery ML, Neuhausen SL, Hoffman M, Caan B, Curtin K, Ma KN, Samowitz W. Dietary calcium, vitamin D, VDR genotypes and colorectal cancer. *Int J Cancer* 2004; 111: 750-756
- 16 Feskanih D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, Giovannucci EL. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1502-1508
- 17 Chia V, Newcomb PA. Calcium and colorectal cancer: some questions remain. *Nutr Rev* 2004; 62: 115-120
- 18 Hofstad B, Vatn MH, Andersen SN, Owen RW, Larsen S, Osnes M. The relationship between faecal bile acid profile with or without supplementation with calcium and antioxidants on recurrence and growth of colorectal polyps. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7: 287-294
- 19 Albanes D, Malila N, Taylor PR, Huttunen JK, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, Hartman AM, Barrett MJ, Pietinen P, Hartman TJ, Sipponen P, Lewin K, Teerenhovi L, Hietanen P, Tangrea JA, Virtanen M, Heinonen OP. Effects of supplemental alpha-tocopherol and beta-carotene on colorectal cancer: results from a controlled trial (Finland). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 197-205
- 20 Martinez ME. Primary prevention of colorectal cancer: lifestyle, nutrition, exercise. *Recent Results Cancer Res* 2005; 166: 177-211
- 21 Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005; 589: 47-65
- 22 Hawk ET, Umar A, Viner JL. Colorectal cancer chemoprevention-an overview of the science. *Gastroenterology* 2004; 126: 1423-1447
- 23 Umar S, Morris AP, Kourouma F, Sellin JH. Dietary pectin and calcium inhibit colonic proliferation *in vivo* by differing mechanisms. *Cell Prolif* 2003; 36: 361-375
- 24 Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays* 2004; 26: 21-28
- 25 Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 601-614
- 26 Sheinin Y, Kallay E, Wrba F, Kriwanek S, Peterlik M, Cross HS. Immunocytochemical localization of the extracellular calcium-sensing receptor in normal and malignant human large intestinal mucosa. *J Histochem Cytochem* 2000; 48: 595-602
- 27 Penman ID, Liang QL, Bode J, Eastwood MA, Arends MJ. Dietary calcium supplementation increases apoptosis in the distal murine colonic epithelium. *J Clin Pathol* 2000; 53: 302-307
- 28 Barnes JD, Arhel NJ, Lee SS, Sharp A, Al-Okail M, Packham G, Hague A, Paraskeva C, Williams AC. Nuclear BAG-1 expression inhibits apoptosis in colorectal adenoma-derived epithelial cells. *Apoptosis* 2005; 10: 301-311
- 29 Miller EA, Keku TO, Satia JA, Martin CF, Galanko JA, Sandler RS. Calcium, vitamin D, and apoptosis in the rectal epithelium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 525-528
- 30 Cross HS, Kallay E, Lechner D, Gerdenitsch W, Adlercreutz H, Ambrecht HJ. Phytoestrogens and vitamin D metabolism: a new concept for the prevention and therapy of colorectal, prostate, and mammary carcinomas. *J Nutr* 2004; 134: 1207S-1212S
- 31 Holick MF. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res* 2003; 164: 3-28
- 32 Gaschott T, Steinmeyer A, Steinhilber D, Stein J. ZK 156718, a low calcemic, antiproliferative, and prodifferentiating vitamin D analog. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 504-509
- 33 Holt PR, Arber N, Halmos B, Forde K, Kissileff H, McGlynn KA, Moss SF, Kurihara N, Fan K, Yang K, Lipkin M. Colonic epithelial cell proliferation decreases with increasing levels of serum 25-hydroxy vitamin D. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 113-119
- 34 Palmer HG, Gonzalez-Sancho JM, Espada J, Berciano MT, Puig I, Baulida J, Quintanilla M, Cano A, de Herreros AG, Lafarga M, Munoz A. Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibi-

- tion of beta-catenin signaling. *J Cell Biol* 2001; 154: 369-387
- 35 Gross MD. Vitamin D and calcium in the prevention of prostate and colon cancer: new approaches for the identification of needs. *J Nutr* 2005; 135: 326-331
- 36 Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT. Calcium and 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2005; 35: 217-224
- 37 Chakrabarty S, Wang H, Canaff L, Hendy GN, Appelman H, Varani J. Calcium sensing receptor in human colon carcinoma: interaction with Ca(2+) and 1, 25-dihydroxyvitamin D(3). *Cancer Res* 2005; 65: 493-498
- 38 Harris DM, Go VL. Vitamin D and colon carcinogenesis. *J Nutr* 2004; 134: 3463S-3471S
- 39 Chen A, Davis BH, Sitrin MD, Brasitus TA, Bissonnette M. Transforming growth factor-beta 1 signaling contributes to Caco-2 cell growth inhibition induced by 1, 25(OH)(2)D(3). *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G864-G874
- 40 Ylikomi T, Laaksi I, Lou YR, Martikainen P, Miettinen S, Penanen P, Purmonen S, Syvala H, Vienonen A, Tuohimaa P. Antiproliferative action of vitamin D. *Vitam Horm* 2002; 64: 357-406
- 41 Diaz GD, Paraskeva C, Thomas MG, Binderup L, Hague A. Apoptosis is induced by the active metabolite of vitamin D3 and its analogue EB1089 in colorectal adenoma and carcinoma cells: possible implications for prevention and therapy. *Cancer Res* 2000; 60: 2304-2312
- 42 Makishima M, Lu TT, Xie W, Whitfield GK, Domoto H, Evans RM, Haussler MR, Mangelsdorf DJ. Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor. *Science* 2002; 296: 1313-1316
- 43 Hartman TJ, Albert PS, Snyder K, Slattery ML, Caan B, Paskett E, Iber F, Kikendall JW, Marshall J, Shike M, Weissfeld J, Brewer B, Schatzkin A, Lanza E. The association of calcium and vitamin D with risk of colorectal adenomas. *J Nutr* 2005; 135: 252-259
- 44 Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 265-281
- 45 Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski JA. The relationship between obesity and serum 1, 25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1196-1199
- 46 Tomson C. Calcium supplementation for prevention of colorectal cancer. *Lancet* 2004; 364: 2095
- 47 Vanchieri C. Studies shedding light on vitamin D and cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 735-736

电编 张敏 编辑 管鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

首届北京地坛感染病学术会议

本刊讯 为庆祝建院 60 周年, 北京地坛医院决定于 2006-03-02/04 在北京召开全国性的“首届北京地坛感染病学术会议”, 预计全国的同行 500 人参加这次重要的会议。会议邀请了 40 余位我国德高望重、年富力强的感染病专家作专题学术讲演。

1 会议征稿内容

这次感染病学术会议征文的内容包括病毒性肝炎、HIV/AIDS、各种传染性疾病和感染性疾病, 抗生素的合理使用, 也包括新发/复燃的传染病。论文全文和摘要请发到电子信箱: cj@genetherapy.com.cn; 或 hy@genetherapy.com.cn。

2 与会专家名单

首届北京地坛感染病学术会议邀请的专题报告专家(按照汉语拼音排序)有: 白雪帆, 陈智, 陈志海, 成军, 段钟平, 窦晓光, 范小玲, 高志良, 郭利民, 侯金林, 贾继东, 郎振为, 李长青, 李兰娟, 李太生, 李兴旺, 刘沛, 刘庄, 伦文辉, 毛羽, 缪晓辉, 穆毅, 宁琴, 牛俊奇, 任红, 施光峰, 斯崇文, 谭德明, 唐红, 唐小平, 万谟彬, 王风水, 王福生, 王贵强, 王磊, 王玲, 王宇明, 王宪波, 魏红山, 魏来, 翁心华, 谢青, 谢雯, 谢尧, 邢卉春, 徐道振, 杨东亮, 杨钧, 袁正宏, 赵红心, 庄辉。

3 联系方式

首届北京地坛感染病学术会议组织委员会主席为成军教授。地址: 北京市东城区安外大街地坛公园 13 号, 邮编: 100011; 电话: 010-64481639; 传真: 010-64481639。Email: cj@genetherapy.com.cn

欢迎全国感染病学界的各位专家和同仁来北京参加这次盛会。